

İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi ve antibiyotik direnci

Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production and antibiotic resistances of Escherichia coli and Klebsiella spp. strains isolated from urine cultures

Nadire Seval Gündem¹, Aytekin Çıkman², Barış Gülhan²

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, Aralık 2011-Ağustos 2012 tarihleri arasında hastanemiz çeşitli poliklinik ve kliniklerine başvuran hastaların idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretiminin ve antibiyotiklere direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: İdrar kültürlerinden izole edilen *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşları geleneksel yöntemlerle tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle değerlendirilmiştir. GSBL üreten *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşları çift disk sinerji testiyle saptanmıştır.

Bulgular: Çalışma süresince idrar kültürlerinden 308 *E. coli* ve 54 *Klebsiella spp.* suşu izole edilmiştir. *E.coli* suşlarının 64'ünde (%20,8), *Klebsiella spp.* suşlarının 21'inde (%38,9) GSBL üretimi saptanmıştır. GSBL pozitifliğine en sık çocuk hastalıkları ve üroloji polikliniklerinden gelen idrar örneklerinde rastlanmış olup, bunu dahili klinikler ve yoğun bakım ünitesi izlemiştir. GSBL-pozitif *E.coli* suşlarında imipenem direnci %4,7, amikasin direnci ise %7,8 olarak bulunmuştur. GSBL-pozitif *Klebsiella spp.* suşlarında ise karbapenemlere direnç saptanmazken, amikasin direnci %4,8'dir. Piperasilin-tazobaktam direnç oranı ise GSBL-pozitif *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında sırasıyla %17,2 ve %14,3'tür.

Sonuç: Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kültür ve antibiyotik duyarlılık testleri göz önünde bulundurularak antibiyotik seçimi yapılmalıdır. Ayrıca, GSBL varlığının tespiti ve antibiyotik duyarlılık testleriyle birlikte raporlanması tedavi başarısını artıracaktır.

Anahtar kelimeler: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, antimikrobiyal duyarlılık testleri, GSBL, idrar yolu enfeksiyonu

ABSTRACT

Objective: It was aimed to determine extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production and antibiotic resistance rates of *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* strains isolated from urine cultures of patients admitted to various outpatient clinics and inpatient clinics of our hospital between December 2011 and August 2012.

Methods: *E.coli* and *Klebsiella spp.* strains isolated from urine cultures were identified by conventional methods. Antibiotic susceptibilities were determined by using Kirby-Bauer's disk diffusion method according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recommendations. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E.coli* and *Klebsiella spp.* strains were detected by using "double disk synergy method".

Results: During the study period, 308 *E.coli* and 54 *Klebsiella spp.* strains were isolated from urine cultures. ESBL production was detected in 64 (20.8%) of *E.coli* strains and 21 (38.9%) of *Klebsiella spp.* strains. ESBL positivity was encountered the most frequently in urine samples of patients who were from outpatient clinics of pediatrics and urology, it was followed by internal clinics and intensive care units. Imipenem resistance was found to be 4.7% and amikacin resistance was 7.8% in ESBL-positive *E.coli* strains. There was no resistance to carbapenems in ESBL-positive *Klebsiella spp.* strains, but their amikacin resistance was 4.8%. Piperacillin tazobactam resistance rate in ESBL-positive *E.coli* and *Klebsiella spp.* was 17.2% and 14.3%, respectively.

Conclusion: Selection of antibiotics should be made by considering results of antibiotic susceptibility tests for treatment of urinary tract infections. Also, determination of ESBL production and reporting it with antibiotic susceptibility tests will enhance the success of treatment. *J Clin Exp Invest* 2013; 4 (1): 56-62

Key words: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, antimicrobial sensitivity tests, ESBL, urinary tract infection.

¹ Erzincan Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Erzincan, Türkiye

² Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Erzincan, Türkiye

Correspondence: Nadire Seval Gündem,

Erzincan Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Erzincan, Türkiye Email: drseval82@yahoo.com.tr

Received: 14.09.2012, Accepted: 07.01.2013

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2013, All rights reserved

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardan biridir ve tüm dünyada önemli bir morbidite nedenidir. Akut komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonları genellikle selim bir seyir gösterirken, ciddi enfeksiyonlar hastaneye yatış gerektirebilmektedir. Ayrıca çocuklar, gebeler ve diyabetik hastalarda enfeksiyonun komplike olma ve üriner sistemde ciddi sekel kalma sıklığı diğer popülasyonlara göre daha yüksektir.^{1,2} Üriner sistem enfeksiyonlarının %90'ından fazlasında sorumlu etken *Escherichia coli*'dir. Hastane kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarında ise etken mikroorganizma olarak *E.coli* %50 oranında ilk sırayı alırken bunu *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *P.aeruginosa*, *Providencia spp.*, *Enterococcus spp.*, *S.epidermidis* izlemektedir.^{3,4,5}

Gram-negatif bakteriler zaman içerisinde beta-laktam antibiyotiklere karşı çok sayıda direnç mekanizması geliştirmiş olup bu mekanizmalardan biri de beta-laktamaz enzimi üretimidir. Beta-laktamaz enzimini kodlayan genler, en sık *Klebsiella pneumoniae* ve *E.coli* olmak üzere *Proteus mirabilis* gibi diğer *Enterobacteriaceae* üyelerinde de bulunmaktadır. Beta-laktam antibiyotiklerdeki beta-laktam halkasının amid bağlarını parçalayarak bu antibiyotikleri etkisiz hale getiren beta-laktamazlar, bakteriler tarafından kromozomlar, plazmid ya da transpozon adı verilen transfer edilebilir genetik elemanlar aracılığıyla sentezlenirler. TEM ve SHV tipi enzimler yapılarındaki bir veya birkaç amino asit değişikliğiyle etki spektrumlarını genişletip 3. kuşak sefalosporinleri ve aztreonamı da parçalayabilirler. Bu özelliğe sahip enzimlere genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) adı verilmektedir.^{6,7,8} GSBL aracılı direnç, plazmidler aracılığıyla türler arasında aktarılmakta, salgınlar oluşturmakta, hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda kullanılacak ilaçlara sınırlama getirmekte ve yetersiz tedavi sonucu hastanede kalış süresini uzatmaktadır.^{6,9}

E.coli ve *Klebsiella spp.* suşlarında GSBL varlığının saptanmasında, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), disk difüzyon yöntemiyle yapılan tarama testini ve ardından kombine disk (KD) yöntemiyle doğrulamayı önermektedir. Çift disk sinerji (ÇDS) ve Epsilomer strip (E-test) yöntemleri de duyarlı birer fenotipik yöntem olarak bildirilmiştir. Her ikisinde de beta-laktam ve beta-laktamaz inhibitörleri arasındaki sinerji varlığı araştırılır. GSBL tarama yöntemleri içerisinde en sık kullandığımız ÇDS testi özgülüğü yüksek ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir.^{6,10,11} GSBL üretimi ayrıca üç boyutlu test, dilüsyon yöntemleri, otomatize sistemler, izoelektrik odaklama ve moleküler yöntemler ile de sap-

tanabilir. Bu yöntemlere alternatif olarak kromojenik besiyerleri de son yıllarda maliyetlerinin düşük ve güvenilir olmaları nedeniyle rutin laboratuvarlarda kullanılmaya başlanmıştır.^{6,9,11,12}

GSBL üreten suşların penisilinler, sefalosporinler ve aztreonama dirençli oldukları halde rutin antibiyogramda duyarlı bulunabilmeleri ve bu antibiyotiklerin kullanıldığı hastalarda sorunlarla karşılaşılması nedeniyle, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında GSBL üreten mikroorganizmaların saptanması gerekmektedir. Bununla birlikte GSBL üreten *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının tanımlanması ve oranının bilinmesi, bu suşlarla enfekte hastaların tedavisinde antibiyotik seçimi için yol göstericidir.^{6,13} Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen patojenlerin sıklığı ve antibiyotik direnci bölgeden bölgeye değişmektedir. Bu enfeksiyonların tedavisinde antibiyotik seçiminin doğru yapılabilmesi için bölgesel antibiyotik dirençlerindeki değişimlerin izlenmesi önemlidir. Tedavide kullanılacak antibiyotikler, bölgesel bakteri direnci göz önünde bulundurularak tercih edilmelidir.¹⁴

Bu çalışmada, hastanemizin çeşitli poliklinik ve kliniklerinden laboratuvarımıza gönderilen, yatan ve ayaktan takip edilen hastaların idrar kültürlerinden izole edilen *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları ile GSBL varlığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Aralık 2011-Ağustos 2012 tarihleri arasında hastanemiz çeşitli poliklinik ve kliniklerine başvuran hastaların idrar kültürlerinden izole edilen *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının GSBL üretimi ve antibiyotik direnci araştırılmıştır.

Uygun koşullarda alınan orta akım idrar örneklerinin bekletilmeden standart özeyle %5 koyun kanlı agar ve Eosin Methylene Blue agar besiyerlerine kantitatif ekim yapılmıştır. Besiyerleri 37°C'de 18-24 saat inkübasyonu takiben değerlendirilmiş, tek tip üremesi olan ve koloni sayısı 10⁵ CFU/ml olan kültürler işleme alınmıştır. Kültürde üreyen mikroorganizmalar koloni morfolojisi, Gram boyama özelliği, oksidaz testi ve çeşitli biyokimyasal testler (TSI agar, Simmon's Citrate agar, Christensen's Urea agar, hareket besiyeri ve indol besiyerlerindeki reaksiyonlar) gibi konvansiyonel yöntemlerle tanımlanmıştır.

Antibiyotik duyarlılık testleri CLSI önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle yapılmıştır. Mueller-Hinton agar (GBL, Türkiye) besiyeri yüzeyine McFarland 0.5 bulanıklığına eşdeğer yoğunlukta bakteri süspansiyonu yayılarak 37°C'de

18-24 saat inkübasyondan sonra disklerin çevresinde oluşan inhibisyon zonları değerlendirilmiştir. Bakterilere göre antibiyotik disklerinin (Bioanalyse, Türkiye) seçiminde CLSI tarafından önerilen tablolardan yararlanılmıştır.¹⁵ Çalışmada izolatların; amikasin (30 µg), gentamisin (10 µg), sefazolin (30 µg), seftriakson (30 µg), sefotaksim (30 µg), sefuroksim (30 µg), sefoksitin (30 µg), siprofloksasin (5 µg), trimetoprim-sülfametoksazol (1.25/23.75 µg), piperasilin-tazobaktam (100/10 µg), imipenem (10 µg) ve amoksisilin-klavulanik asite (20/10 µg) duyarlılıkları test edilmiştir.

GSBL üretimi tarama ve doğrulama olmak üzere iki aşamada araştırılmıştır. Tarama testi olarak disk difüzyon tarama testi kullanılmıştır. Zon çapı seftazidim için ≤ 22 mm, sefotaksim için ≤ 27 mm, seftriakson için ≤ 25 mm, aztreonam için ≤ 27 mm bulunduğunda GSBL tarama testi pozitif kabul edilerek çift disk sinerji testi uygulanmıştır.¹⁵

Çift Disk Sinerji Yöntemi

Çift disk sinerji testinde McFarland 0.5 bulanıklığına eşdeğer yoğunlukta hazırlanan bakteri süspansiyonları standart disk difüzyon yöntemine uygun olarak Mueller-Hinton agar besiyerinin yüzeyine yayılmıştır. Besiyerinin merkezine amoksisilin-klavulanik asit (AMC, 20/10 µg) ve çevresine merkezler arası uzaklıklar 25 mm olacak şekilde seftriakson (CRO,

30 µg), sefotaksim (CTX, 30 µg), seftazidim (CAZ, 30 µg) ve aztreonam (ATM,30 µg) diskleri yerleştirilerek 37°C'de 18-24 saat inkübasyondan sonra sonuçlar değerlendirilmiştir. CAZ, CRO, CTX ve ATM diskleri çevresindeki inhibisyon zonunun AMC diskinde doğru ≥ 5 mm genişlemesi ve/veya iki inhibisyon zonu arasında bakteri üreyen alanlarda üreme olmayan bir bölgenin varlığı GSBL pozitifliği olarak kabul edilmiştir.^{11,16,17}

İstatistiksel karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanılmıştır ve p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda çeşitli poliklinik ve kliniklerden laboratuvarımıza gönderilen idrar kültürlerinden izole edilen 308 *E.coli* ve 54 *Klebsiella spp.* suşu incelenmiştir. *E.coli* suşlarının 64'ü (%20,8) ve *Klebsiella spp.* suşlarının 21'i (%38,9) GSBL-pozitif olarak saptanmıştır.

GSBL-pozitif *E.coli* suşlarında imipenem direnci %4,7, amikasin direnci ise %7,8 olarak bulunmuştur. GSBL-pozitif *Klebsiella spp.* suşlarında ise karbapenemlere direnç saptanmazken, amikasin direnci %4,8'dir. Piperasilin-tazobaktam direnç oranı ise GSBL-pozitif *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında sırasıyla %17,2 ve %14,3'tür.

Tablo 1. GSBL-pozitif ve negatif *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşları için antibiyotik direnç oranlarının dağılımı

Antibiyotik	<i>Escherichia coli</i> (n=308)				<i>Klebsiella spp.</i> (n=54)			
	GSBL (+) (n=64)		GSBL (-) (n=244)		GSBL(+) (n=21)		GSBL (-) (n=33)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Amikasin	5	7,8	1	0,4	1	4,8	0	-
İmipenem	3	4,7	0	-	0	-	0	-
Siprofloksasin	41	64,1	32	13,1	10	47,6	6	18,2
Gentamisin	26	40,6	10	4,1	9	42,9	1	3,0
Seftriakson	61	95,3	0	-	19	90,5	0	-
Sefotaksim	61	95,3	0	-	19	90,5	1	3,0
Sefoksitin	59	92,2	0	-	21	100	2	6,1
Sefuroksim	64	100	3	1,2	21	100	1	3,0
Sefazolin	64	100	17	7,0	21	100	8	24,2
TZP	11	17,2	0	-	3	14,3	0	-
AMC	48	75,0	20	8,2	19	90,5	8	24,2
SXT	54	84,4	73	29,9	15	71,4	9	27,3

TZP: Piperasilin-tazobaktam, AMC: Amoksisilin-klavulanik asit, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol
GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

GSBL pozitif *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında, seftriakson, sefotaksim, sefoksitin, sefuroksim, sefazolin, amoksisilin-klavulanik asit, trimetoprim-sülfametoksazol ve siprofloksasine karşı direnç oranları, GSBL negatif *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarınıninkine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). GSBL-pozitif ve negatif *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında çeşitli antibiyotiklere direnç oranları Tablo 1'de sunulmuştur.

GSBL pozitifliğine en sık çocuk hastalıkları ve üroloji polikliniklerinden gelen idrar örneklerinde rastlanmış olup, bunu dahili klinikler ve yoğun bakım ünitesi izlemiştir. İzole edilen suş sayılarının poliklinik ve kliniklere göre dağılımı da Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. GSBL-pozitif ve negatif *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suş sayılarının poliklinik ve kliniklere göre dağılımı.

Birim	<i>Escherichia coli</i> (n=308)		<i>Klebsiella spp.</i> (n=54)	
	GSBL (+) (n=64)	GSBL (-) (n=244)	GSBL (+) (n=21)	GSBL (-) (n=33)
Üroloji polikliniği	21	99	6	10
Çocuk polikliniği	19	90	8	13
Dahili klinikler*	12	20	3	2
Enfeksiyon polikliniği	4	6	1	2
Jinekoloji polikliniği	1	11	0	2
Dahiliye polikliniği	1	10	0	1
Yoğun bakım ünitesi	3	3	3	1
Cerrahi klinikler**	3	5	0	2

*Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Nöroloji, Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları, Dahiliye, Enfeksiyon Hastalıkları ve Çocuk Hastalıkları, **Üroloji, Beyin cerrahisi ve Kalp Damar Cerrahisi
GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

TARTIŞMA

GSBL enzimlerinin son yıllardaki hızlı artışı bu enzimleri taşıyan bakteriler tarafından oluşan enfeksiyonların tedavisinde güçlükler neden olmaktadır. Bu nedenle bakterilerin beta-laktamaz üretimlerinin araştırılması ve antibiyotik direnç durumlarının izlenmesi tedavi başarısını artıracaktır. GSBL saptanması hem fenotipik hem genotipik olarak yapılabilmektedir. Mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutinde fenotipik yöntemler kullanılırken, araştırma veya referans laboratuvarlarında genotipik yöntemler de kullanılmaktadır. 2011 yılında yayınlanan CLSI'da GSBL tespitinin uygulanması rutin olarak önerilmektedir. Epidemiyolojik ya da enfeksiyon kontrol amacıyla GSBL tespitinin yararlı olabileceği vurgulanmıştır.^{11,16,18}

GSBL saptanmasında en sık sefpodoksim/sefotaksim/seftriakson/seftazidim/aztreonama azalmış duyarlılığın belirlenmesiyle yapılan tarama testi ve indikatör bir sefalosporin ile beta laktamaz inhibitörü arasındaki sinerjik etkiyi gösteren fenotipik doğrulama testi kullanılmaktadır.¹⁷ GSBL tarama testinde sefpodoksim ve seftazidim en yüksek du-

yarlılığı göstermekte ve bu antibiyotiklerin yanında, aztreonam, sefotaksim ve seftriaksondan birinin kullanılması duyarlılığı daha da artırmaktadır.¹² GSBL üreten suşların araştırılmasında E-test ve çift disk sinerji testi referans yöntem olarak kabul edilmektedir. Dünyada ve ülkemizde yapılan birçok çalışmada, GSBL saptamada ÇDS testi ve E-test arasında anlamlı bir fark olmadığı ancak ÇDS testinin E-test'e göre daha ucuz ve uygulanabilir olması nedeniyle ÇDS testinin rutin laboratuvarlar için daha uygun bir yöntem olabileceği sonucuna varılmıştır.^{19,20} Wiegand ve arkadaşlarının çalışmasında ise *Enterobacteriaceae* türlerinde GSBL saptamada otomatize sistem ve konvansiyonel yöntemler karşılaştırılmış, en yüksek özgüllük çift disk sinerji yöntemiyle elde edilmiş (%97), bu testin duyarlılığı ise %93 olarak bildirilmiştir. Vitek 2 otomatize sisteminin ise özgüllüğü %78, duyarlılığı %86 olarak rapor edilmiştir.¹⁹ GSBL en sık *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında bulunmaktadır ve bu mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antibiyotikler oldukça kısıtlıdır.^{9,21} Son yıllarda yapılan çalışmalarda hem toplum hem de hastane kaynaklı GSBL pozitif izolatların arttığı görülmektedir.²²

GSBL varlığı ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda, çalışmamızda olduğu gibi çift disk sinerji yöntemiyle araştırılmıştır. Bu yöntemle Göker ve ark. üriner sistemden izole ettikleri *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında GSBL pozitifliğini sırasıyla %21 ve %39 olarak bulmuşlardır.²³ Kart Yaşar ve ark. aynı yöntemle idrar kültürlerinden izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL pozitifliğini %25 olarak bildirmişlerdir.²⁴ Bayram ve ark'nın çalışmasında *E.coli* suşlarında GSBL pozitiflik oranı otomatize sistemle buyyon mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmiş olup %29,9'dur.²⁵ Uyanık ve ark. idrar kültürlerinden izole ettikleri 139 *E.coli* suşunun GSBL üretimini kombine disk yöntemiyle araştırmışlar, 36'sında (%26) GSBL pozitifliği bildirmişlerdir.³ Demiraslan ve ark'nın çalışmasında GSBL pozitifliği minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) duyarlılık farkları esas alınarak Vitek 2 otomatize sistemiyle saptanmış ve çift disk sinerji yöntemiyle kontrol edilmiş olup, çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında sırasıyla %35,4 ve %35,5 olarak saptanmıştır.⁹ Gündüoğlu ve ark'nın çalışmasında GSBL direnç mekanizması, otomatize sistemle buyyon mikrodilüsyon yöntemiyle saptanmış, çeşitli klinik örneklerden izole edilen hastane ve toplum kaynaklı *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında GSBL pozitifliği sırasıyla %29 ve %49 olarak bulunmuştur.¹² Çalışmamızda ise çift disk sinerji yöntemiyle *E.coli* suşlarının %20,8'i ve *Klebsiella spp.* suşlarının %38,9'u GSBL pozitif olarak saptanmış olup, yöntemler arasında farklılıklar olsa da, bu oranların ülkemizde yapılan çalışmalarda elde edilen oranlarla benzer olduğu gözlenmiştir.

Dünyanın farklı bölgelerinde GSBL üreten suşlarla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. İspanya'da yapılan bir çalışmada, GSBL üreten *E.coli*'ye bağlı enfeksiyon sıklığının yıllar içinde artış gösterdiği ve bu suşların GSBL üretmeyen suşlara göre antibiyotiklere daha dirençli oldukları bildirilmiştir.²⁶ Çeşitli yöntemlerle (çift disk sinerji, E-test, otomatize ve moleküler sistemler vb.) yapılan çok merkezli çalışmalarda ülke ve bölgelere göre GSBL üreten bakterilerin oranının %1-74 arasında değiştiği bildirilmektedir.^{6,27} Güney Amerika'da *K.pneumoniae* suşlarının %45'inin, *E.coli* suşlarının %8,5'inin GSBL oluşturduğu saptanmıştır. Asya'da ise bu oran ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte, *E.coli* için Kore'de %5'den, Endonezya'da %23,3'e kadar değişen oranlar bildirilmiştir. *Klebsiella spp.* suşlarında GSBL pozitifliği Kore'de %48,8 olarak bulunmuş, Güneydoğu Asya boyunca, Çin ve Japonya'da %20-40 arasında değiştiği belirtilmiştir. Avustralya'da ise GSBL üreten *Enterobacteriaceae* türlerinin neden olduğu salgınlar bildirilmiştir.²⁸

Yapılan birçok çalışmada poliklinik örnekleri ile kliniklerde yatan hastalardan alınan örnekler değerlendirildiğinde, klinik örneklerden izole edilen GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella spp.* suş oranlarının poliklinik izolatlarından daha yüksek olduğu görülmüştür.^{9,12,29} Pullukçu ve ark. klinik ve poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole ettikleri *E.coli* suşlarında GSBL üretimini otomatize sistemle saptamışlar, yatan hastalarda %24,3, poliklinik hastalarında %21,4 olarak bulmuşlardır.⁴ Gündüoğlu ve ark. ise klinik örneklerden izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının GSBL üretiminin (%47 ve %63) poliklinik izolatlarından (%18 ve %30) daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.¹² Son zamanlarda özellikle toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E. coli* suşlarında GSBL üretimi dramatik şekilde artmaktadır.^{11,26} Çiçek ve ark'nın çalışmasında GSBL pozitifliği çift disk sinerji yöntemiyle saptanmış, *E. coli*'de %17, *Klebsiella spp.* suşlarında %21,1 olarak bulunmuş, her iki bakteride de GSBL üretiminin poliklinik hastalarında klinik hastalarına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹¹ Çalışmamızda da Çiçek ve ark'nın çalışmasındaki verilere benzer şekilde GSBL pozitifliği poliklinik hastalarında yatan hastalara göre daha fazladır. Bu durum GSBL pozitif suşların nozokomiyal enfeksiyonların yanı sıra toplum kaynaklı enfeksiyonlardan da artan sıklıkla izole edilebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda *E. coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında GSBL pozitifliğine en sık çocuk hastalıkları ve üroloji polikliniklerinden gelen idrar örneklerinde rastlanmış olup, bunu dahili klinikler ve yoğun bakım ünitesi izlemiştir. GSBL pozitifliği ve direnç gelişiminin çocuklarda da erişkinlerde olduğu gibi sık görülmesi, idrar yolu enfeksiyonlarının tekrarlama oranının çocuk popülasyonunda fazla olması ve çocuklara gereksiz yere geniş spektrumlu antibiyotiklerin verilmesine bağlı olabilir.

Temiz ve ark'nın çalışmasında klinik ve poliklinik hastalarından izole edilen bakterilerin antibiyotiklere direnç oranları karşılaştırılmış, klinik hastalarından izole edilen *E.coli* suşlarının antibiyotiklere karşı daha dirençli olduğu saptanmıştır.³⁰ Başka bir çalışmada da Temiz ve ark'nın çalışmasında elde edilen verilere benzer şekilde yatan hastalardan izole edilen suşlarda direnç oranları ayaktan tedavi gören hastalardan izole edilen suşlarınkine göre daha yüksek bildirilmiştir.²⁹ Çalışmamızda ise çalışılan poliklinik suş sayısı daha fazladır ve direnç oranları da daha yüksek bulunmuştur. Poliklinik hastalarından izole edilen suşlardaki direnç artışı toplum kökenli enfeksiyonlarda uygunsuz ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımının artmasına bağlı olabilir. Ayrıca serviste yatan ve ayaktan takip edilen hastalardan izole edilen suşların direnç oran-

larının merkezler arasında değişiklik göstermesinin, hastanelerde yatarak takip edilen hasta sayısının, yoğun bakım ünitelerinin hasta kapasitelerinin ve hastanelerde antibiyotik kullanım politikalarının farklılığından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Karbapenemler, günümüzde bilinen en geniş antibakteriyel etki spektrumuna sahip antibiyotiklerdendir. İmipenem ve meropenem, GSBL pozitif, Gram negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir.^{18,22} Duman ve ark. polikliniklerden gönderilen çeşitli örneklerden izole ettikleri *E.coli* suşlarında imipeneme karşı dirence rastlamamış, yatan hastalardan izole edilen suşlardan ise sadece birinde direnç saptamışlardır.²⁹ Kuzucu ve ark. çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri GSBL-pozitif *E.coli* suşlarında imipeneme direnç saptamazken, GSBL-pozitif *Klebsiella spp.* suşlarında imipenem direnç oranını %5,1 olarak bulmuşlardır.⁷ Deveci ve ark. idrar kültürlerinden izole edilen GSBL pozitif *E. coli* suşlarında imipeneme %11,1 oranında direnç gözlerken, özel bir hastanede yapılmış bir çalışmada GSBL üreten *E. Coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında imipenem ve meropeneme direnç saptanmamıştır.^{6,13} Çalışmamızda GSBL-pozitif *Klebsiella spp.* suşlarında karbapenemlere direnç saptanmazken, GSBL-pozitif *E.coli* suşlarında imipenem direnci %4,7'dir. Bu oran, Deveci ve ark. çalışmasında bulunan orandan düşük olmakla birlikte ülkemizde yapılan çalışmalarda saptanan oranlardan yüksektir. Çalışmamızda amikasin için direnç oranları GSBL pozitif ve negatif *E. coli* için sırasıyla %7,8 ve %0,4 olarak saptanmıştır. GSBL-pozitif *Klebsiella spp.* suşlarında amikasin direnci %4,8 iken, GSBL-negatif *Klebsiella spp.* suşlarında amikasine direnç yoktur. Ülkemizde yapılan birçok çalışmada bu çalışmada olduğu gibi, GSBL salgılayan bakterilerde karbapenem dışında en etkili antibiyotiğin amikasin olduğu saptanmış olup çalışmamızda bulunan amikasin direnç oranı da bildirilen çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.^{18,25,29} Bu durum amikasinin GSBL pozitif olduğu bilinen patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlarda uygun bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda GSBL üreten *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında piperasilin-tazobaktama %20-70 arasında seyreden direnç oranları bildirilmiştir.^{6,12,13,22,27} Çalışmamızda izole edilen suşlardaki piperasilin-tazobaktam direnci bildirilen çalışmalardan düşük bulunmuş olsa da bu antibiyotiğin antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarına göre kullanılmasının daha uygun olacağı kanısına varılmıştır.

Son yıllarda ülkemizde ve dünyada üriner sistem enfeksiyonu tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılıkta azalma görülmektedir.²

Ülkemizde yapılan çalışmalarda idrar kültürlerinden izole edilen GSBL-pozitif *E.coli* suşlarında trimetoprim-sulfametoksazol, siprofloksasin ve amoksisilin-klavulanik asit direncini sırasıyla, Deveci ve ark. %50, %55,6, %94,4; Bayram ve ark. ise %78, %63, %89 olarak bulmuşlardır.^{6,25} Uyanık ve ark'nın çalışmasında ise siprofloksasin direnci %69, trimetoprim-sulfametoksazol direnci %72'dir.³ Çetin ve ark. yaptıkları çalışmada idrar yolu enfeksiyonu olan çocukların idrar kültürlerinden izole ettikleri *E.coli* suşlarının sık kullanılan ampisilin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanat ve trimetoprim-sulfametoksazole direncinin %50 den fazla olduğunu bildirmişlerdir.¹⁴ Akyar ve ark. GSBL-pozitif *E.coli* suşlarında siprofloksasin ve trimetoprim-sulfametoksazol direncini sırasıyla %80,3 ve %68,9 olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada, GSBL üreten *Klebsiella* suşları değerlendirildiğinde ise *K.oxytoca* suşlarında siprofloksasin ve trimetoprim-sulfametoksazole karşı direnç gözlenmezken, *K.pneumoniae* suşlarında direnç oranı sırasıyla %23,7 ve %55.3 olarak bildirilmiştir.¹³ Çalışmamızda GSBL-pozitif *E.coli* suşlarında trimetoprim-sulfametoksazol direnci diğer çalışmalardan yüksek (%84,4) bulunmuştur. Siprofloksasine direnç oranı (%64,1) yapılan çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte amoksisilin-klavulanik asite direnç (%75,0) düşük bulunmuştur. GSBL-pozitif *Klebsiella spp.* suşlarında amoksisilin-klavulanik asite direnç yüksek (%90,5) iken siprofloksasin ve trimetoprim-sulfametoksazole direnç %47,6 ve %71,4'tür. Trimetoprim-sulfametoksazol, siprofloksasin ve amoksisilin-klavulanik asite karşı yüksek orandaki direncin nedeni, üriner sistem enfeksiyonlarının tedavi veya profilaksisinde bu antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı olabilir.

Sonuç olarak, üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında saptanan direnç oranlarının dikkate alınması gerektiği görülmektedir. Bu enfeksiyonların tedavisi kültür ve antibiyotik duyarlılık testlerinin sonuçlarına dayanılarak yapılmalı, her hastanenin çeşitli kliniklerinde antibiyotik direnç oranları periyodik olarak belirlenmeli, takip edilmeli ve ampirik tedavi seçiminde bu veriden yararlanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med 2002;113:5-13.
2. Deveci Ö, Yula E, Özer TT, ve ark. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. Dicle Tıp Derg 2011;38:298-300.

3. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H. Üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. ANKEM Derg 2009;23:172-176.
4. Pullukçu H, Aydemir Ş, Taşbakan MI, ve ark. Nitrofurantoinin idrar kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* suşlarına in vitro etkinliği. İnfeksiyon Derg 2007;21:197-200.
5. Kadanalı A. Üriner sistem enfeksiyonları. EAJM 2006;38:119-123.
6. Deveci Ö, Yula E, Tekin A. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnci. J Clin Exp Invest 2010;1:182-186.
7. Kuzucu Ç, Yetkin F, Görgeç S, ve ark. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının ertapenem ve diğer karbapenemlere karşı duyarlılıklarının araştırılması. Mikrobiyol Bul 2011;45:28-35.
8. Yavuz MT, Ersan G, Süvarierel M. *Enterobacteriaceae* kökenlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin iki farklı yöntemle araştırılması. Düzce Tıp Fak Derg 2005;2:10-13.
9. Demiraslan H, Demir NA, Kölgeliler S. Adıyaman'da *Enterobacteriaceae* ailesindeki genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oranı ve antibiyotik duyarlılıkları. Flora 2010;15:112-117.
10. Zarakolu P, Metan G, Hasçelik G, ve ark. *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığının saptanmasında farklı fenotipik yöntemlerin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul 2005;39:265-272.
11. Çiçek AÇ, Köksal ZŞ, Ertürk A, ve ark. Rize 82. yıl devlet hastanesi'nde çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimleri ve antimikrobiklere direnç oranları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2011;41(4):149-154.
12. Gündüoğlu H, Baykal S, İzci H, ve ark. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnci. ANKEM Derg 2007;21:155-160.
13. Akyar I. Özel bir hastanede idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının antibiyotik direnç oranları. Mikrobiyol Bul 2008;42:713-715.
14. Çetin H, Öktem F, Örmeci AR, ve ark. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında *Escherichia coli* ve antibiyotik direnci. SDÜ Tıp Fak Derg 2006;13:12-16.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, Twenty-first Informational Supplement, CLSI Document M100-S20, CLSI, Wayne PA (2011).
16. Öcal D. Gram negatif bakterilerde antibakteriyal direncin fenotipik yöntemler ile tayin ve bildirim. ANKEM Derg 2012;26:154-164.
17. Manhas A, Aggarwal P, Bala M, ve ark. ESBL detection: Prevalence & comparison with new criteria. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences (JEMDS) 2012;1:209-214.
18. Çalışkan E, Öztürk E, Ankaralı H. Gram negatif bakterilerde beta-laktamaz varlığının ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. Düzce Tıp Fak Derg 2011;13:13-17.
19. Wiegand I, Geiss HK, Mack D, ve ark. Detection of extended-spectrum beta-lactamases among *Enterobacteriaceae* by use of semiautomated microbiology systems and manual detection procedures. J Clin Microbiol 2007;45:1167-1174.
20. Yurtman AN, Limoncu MH, Ermertcan Ş, ve ark. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların saptanmasında fenotipik yöntemlerin karşılaştırılması. İnfeksiyon Derg 2009;23:5-8
21. Karaoğlan İ, Zer Y, Namıdurdu M. GSBL pozitif *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında tigesiklinin in vitro etkinliği. ANKEM Derg 2008;22:69-71.
22. Yılmaz N, Ağuş N, Köse Ş, et al. Geniş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2009;39:80-84.
23. Göker G, Kaya I, Aydın D, ve ark. Üriner sistemden izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella* ve *Enterokok* cinsi bakterilerde fosfomisin duyarlılığının araştırılması. ANKEM Derg 2007;21:219-222.
24. Kart Yaşar K, Pehlivanoğlu F, Şengöz G. Alternatif tedavi seçeneği olarak fosfomisinin komplike üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen GSBL pozitif *Escherichia coli* suşlarına etkinliği. ANKEM Derg 2011;25:12-16.
25. Bayram Y, Eren H, Berktaş M. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriyel patojenlerin dağılımı ve GSBL pozitif ve negatif *Escherichia coli* suşlarının fosfomisin ve diğer antimikrobiyallere duyarlılık paterni. ANKEM Derg 2011;25:232-236.
26. Calbo E, Romani V, Xercavins M, ve ark. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. J Antimicrob Chemother 2006;57:780-783.
27. Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A. İdrarda üreyen *Escherichia coli*'lerin geniş spektrumlu beta laktamazlar yönünden irdelenmesi. İnönü Üniv Tıp Fak Derg 2006;13:249-252.
28. Rupp ME, Fey PD. Extended spectrum β -Lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae* considerations for diagnosis, prevention and drug treatment. Drugs 2003;63:353-365.
29. Duman Y, Güçlüer N, Serindağ A, ve ark. *Escherichia coli* suşlarında antimikrobiyal duyarlılık ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığı. Fırat Tıp Derg 2010;15:197-200.
30. Temiz H, Akkoç H, Gül K. Laboratuvarımızda idrar kültürlerinden izole Edilen Gram negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç. Dicle Tıp Derg 2008;35:234-239.